

# Vascular compliance and reactivity in diabetes mellitus

Citation for published version (APA):

Huvers, F. C. (1997). *Vascular compliance and reactivity in diabetes mellitus*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19971218fh>

## Document status and date:

Published: 01/01/1997

## DOI:

[10.26481/dis.19971218fh](https://doi.org/10.26481/dis.19971218fh)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter VIII

---

## Summary

---



## **Summary**

The present thesis focuses on modulation of vascular tone in diabetes mellitus. As described in chapter 1 vascular complications are the major cause of morbidity and mortality in diabetes, characterized by atherosclerosis in the macrocirculation, and in the microcirculation by retinopathy and nephropathy. In the present thesis the effects of diabetes on possible alterations in three basic vascular structures, the vascular smooth muscle cell (VSMC), the matrix and the endothelium, were studied. These alterations can result in changes of vascular tone, which, as we hypothesize, contribute to the development of vascular complications.

Chapter 2 describes the VSMC responsiveness to noradrenaline of a dorsal hand vein and the venous compliance of the forearm veins in type 2 diabetic patients with and without microalbuminuria. The noradrenergic responsiveness of the hand vein was not different between the type 2 patients and the healthy controls. In contrast, venous elasticity was reduced in the microalbuminuric type 2 patients in comparison with the healthy controls. From these data it is concluded that microalbuminuria in itself has no effect on the VSMC responsiveness in diabetes. The reduction in compliance in the microalbuminuric patients is probably related to the long duration of diabetes (20 years in the microalbuminuric patients and 5 years in the normoalbuminuric patients).

In chapter 3 the mechanisms of the increased blood pressure responsiveness to noradrenaline in normoalbuminuric type 2 patients is explored. Noradrenergic responsiveness of forearm vasculature, hand veins, and systemic blood pressure were determined in normotensive type 2 patients and healthy controls. Furthermore, baroreceptor responsiveness was studied. Systemic pressor response was elevated in the presence of a normal baroreceptor function in the type 2 patients. In contrast, noradrenergic responsiveness of the forearm arterioles and the hand vein was similar to healthy controls. From these data it is concluded that the noradrenergic responsiveness of other vascular beds must be augmented, possibly the splanchnic or renal vascular bed.

Chapter 4 describes a study on the vasodilator responsiveness of the femoral artery and the forearm veins to nitroglycerin (NTG) in normoalbuminuric type 2 patients and in healthy controls. Furthermore, compliance of the femoral artery and the forearm veins was measured. The vasodilator responsiveness of the femoral artery was reduced in the type 2 patients. Furthermore, after NTG pulse wave transit time in the aorta iliac artery segment increased significantly in the healthy controls, but not in the type 2 patients. In contrast, venous responsiveness to NTG was unaltered in these same patients. The impaired arterial vasodilation, the blunted increase in

pulse wave transit time and the similar venodilatory response to NTG suggest a primary NTG tolerance of the arterial system, but not of the venous system, in type 2 patients.

Chapter 5 describes a study to the  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  adrenergic responsiveness of the forearm arterioles during euglycaemia in type 1 patients with various forms of microangiopathy. Furthermore, basal and stimulated endothelium-derived NO production was measured. The responses to clonidine and phenylephrine were not different between type 1 patients and the healthy volunteers. Basal blood flow, NO sensitivity, basal EDNO production and the stimulated EDNO production were all normal in the type 1 patients in comparison with healthy controls. In the type 1 patients without complications or with microalbuminuria the maximal response to acetylcholine was reduced after former endothelium-dependent vasodilatation despite the co-administration of exogenous L-arginine. In contrast, in the patients with retinopathy a different pattern was seen with an enhancement of vasodilatation during co-administration of L-arginine with a submaximal acetylcholine dose.

These results suggest a normal noradrenergic arteriolar response and normal endothelium-dependent vasodilatation under basal euglycemic conditions in type 1 diabetes mellitus. The reduced maximal response to acetylcholine in the presence of exogenous L-arginine after previous acetylcholine induced vasodilatation alone, suggests a depleted intracellular L-arginine pool. This depleted L-arginine pool is possibly compensated by an increased NO-synthase activity in the retinopathic patients only.

In chapter 6 the concept of a "generalized endothelial dysfunction" in type 1 patients with various forms of microvascular complications is explored. Endothelium-dependent haemostatic factors, basal and stimulated endothelium-derived nitric-oxide (EDNO) production and endothelin-1 (ET-1) levels were determined in type 1 patients and healthy controls. TFPI activity was elevated and PAI-1 activity was reduced in the type 1 patients. However, PAI-1 activity was positively correlated with microalbumin excretion ( $R=0.48$ ,  $p<0.01$ ). t-PA-ag concentration was reduced in the type 1 patients without complications only. vWF-ag levels, ET-1 concentration were normal in all type 1 subgroups. Furthermore, basal and stimulated EDNO production were normal in the type 1 patients and both were positively correlated with the mean arterial blood pressure. The vasodilator response to ACh was negatively correlated to PAI-1 activity ( $R=-0.37$ ,  $p<0.05$ ). From these data it is concluded that changes in endothelium-dependent haemostasis and fibrinolysis are present in type 1 diabetes depending on the presence or absence of various microvascular complications. Finally, a generalized endothelial dysfunction, being the basis of cardiovascular complications in diabetic patients, does not seem to exist.

# Chapter IX

---

## Samenvatting

---

## **Samenvatting**

Het voorliggende proefschrift heeft betrekking op modulatoren van de vaattonus bij diabetes mellitus patiënten. Zoals beschreven in hoofdstuk 1 zijn vasculaire complicaties de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij deze ziekte. Deze vasculaire complicaties bestaan uit atherosclerose in de macrocirculatie en uit retinopathie en nefropathie in de microcirculatie. Een vroege uiting van diabetische retinopathie is het ontstaan van netvliesafwijkingen. Een vroege uiting van diabetische nefropathie is het toegenomen verlies van het eiwit microalbumine in de urine. In dit proefschrift zijn de effecten van diabetes mellitus op mogelijke veranderingen in drie vaatstructuren, te weten de gladde spiercel van de vaatwand (VSMC), het vasculaire bindweefsel (matrix) en de binnenste bekledingslaag van het bloedvat (endotheel), bestudeerd. Veranderingen in deze vaatstructuren als gevolg van diabetes mellitus kunnen leiden tot een veranderde vaattonus. Een veranderde vaattonus kan op zijn beurt weer leiden tot de ontwikkeling van vasculaire complicaties.

Hoofdstuk 2 betreft een studie naar de gevoeligheid voor de vaatvernauwer noradrenaline en naar de stijfheid van een handrugvene. In deze studie zijn type 2 diabetes mellitus patiënten met en zonder microalbuminurie en gezonde controle personen met elkaar vergeleken. De gevoeligheid van de handvene voor noradrenaline is niet verschillend tussen de type 2 patiënten en de gezonde controles. Daarentegen was de vasculaire stijfheid toegenomen in de type 2 patiënten met microalbuminurie. Op grond van deze data kunnen twee conclusies worden getrokken. Allereerst, microalbuminurie op zich heeft geen effect op de gevoeligheid van de VSMC voor noradrenaline in diabetes mellitus. Ten tweede, de toegenomen stijfheid van de handvene in de microalbuminurische patiënten is waarschijnlijk het gevolg van de lange diabetes duur (20 jaar in de microalbuminurische en 5 jaar in de normoalbuminurische patiënten).

In hoofdstuk 3 zijn verschillende mogelijke mechanismen voor de toegenomen gevoeligheid van de bloeddruk voor noradrenaline bij normoalbuminurische type 2 diabetes patiënten onderzocht. Daartoe zijn gevoeligheid voor noradrenaline van een handvene, het onderarmsvaatbed (vooral skeletspier) en van de bloeddruk onderzocht in normotensieve type 2 patiënten en gezonde controles. Voorts is de baroreceptor gevoeligheid bestudeerd. De systemische bloeddruk van type 2 patiënten reageert sterker op noradrenaline, terwijl de baroreceptor normaal functioneert. Voorts bestaan er in gezonde proefpersonen positieve correlaties tussen de gevoeligheid van de bloeddruk voor noradrenaline enerzijds en de basale insuline spiegels en de relatieve insuline resistentie anderzijds. Deze correlaties zijn afwezig in normotensieve type 2 patiënten. Daarentegen is de gevoeligheid voor noradrenaline in het onderarmsvaatbed en in de handvene niet verschillend. Op grond van deze data is geconcludeerd, dat de gevoeligheid voor noradrenaline in

andere vaatbedden verhoogd moet zijn, mogelijk het splanchnicus of niervaatbed. De afwezige correlaties in de type 2 patiënten suggereren een rol voor hyperinsulinaemie en insuline-resistentie bij het ontstaan van de verhoogde noradrenerge pressor respons.

In hoofdstuk 4 wordt een studie naar de vaatverwijdende respons op nitroglycerine (NTG) van een liesarterie, de arteria femoralis, en van het veneuze onderarmsvaatbed in normoalbuminurische type 2 patiënten en in gezonde controles beschreven. Tevens is de stijfheid van de betreffende bloedvaten gemeten. De mate van vaatverwijding op NTG in de arteria femoralis is verminderd in type 2 patiënten. Voorts nam de polsgolf looptijd in het aorto-iliacale traject na NTG toediening significant toe in de gezonde controles, maar niet in de type 2 diabeten. Daarentegen was de veneuze respons op NTG toediening niet verschillend tussen beide groepen. De verminderd vaatverwijding van de arteria femoralis, de verminderde en niet significante toename van de polsgolf looptijd in het aorto-iliacale traject en de gelijke veneuze vaatverwijding na NTG suggereren een primaire NTG tolerantie in het arteriële, maar niet in het veneuze systeem van type 2 diabeten.

Hoofdstuk 5 betreft een studie naar de  $\alpha_1$  en  $\alpha_2$  adrenerge respons van de onderarms arteriolen in type 1 diabetes mellitus patiënten met verschillende vormen van microangiopathie. Deze studies zijn verricht onder normoglycaemische condities. Voorts zijn bij dezelfde personen de basale en de gestimuleerde endotheliale NO productie gemeten. De respons op clonidine ( $\alpha_2$ ) en phenylefrine ( $\alpha_1$ ) was niet verschillend tussen type 1 patiënten en gezonde controles. Voorts waren de basale doorbloeding, de gevoeligheid voor NO, de basale en gestimuleerde NO productie normaal in type 1 patiënten in vergelijking met gezonde controle personen. In type 1 patiënten zonder complicaties of met microalbuminurie was de maximale respons op acetylcholine, een stimulator van de endotheliale NO productie, verminderd na een eerdere stimulatie, ondanks de toediening van extra substraat in de vorm van L-arginine. Daarentegen is de vaatverwijding toegenomen in de type 1 patiënten met retinopathie na een hernieuwde submaximale acetylcholine infusie in de aanwezigheid van extra L-arginine. Deze waarnemingen suggereren een normale adrenerge response en een normale endotheel afhankelijke vaatverwijding onder basale condities in type 1 patiënten. De verminderde vasodilatatoire respons na hernieuwde acetylcholine toediening in aanwezigheid van extra substraat, suggereert een uitgeputte intracellulaire L-arginine voorraad in type 1 patiënten met retinopathie. Deze uitgeputte L-arginine voorraad is mogelijk gecompenseerd door een toegenomen activiteit van het enzym NO-synthase.

In hoofdstuk 6 wordt het concept van een algehele endotheliale dysfunctie in diabetes mellitus onderzocht in type 1 patiënten met en zonder microvasculaire complicaties. Endotheel afhankelijke stollings en fibrinolyse factoren, zoals TFPI,



t-PA, PAI-1 en vWF, basaal en gestimuleerde endotheliale NO (EDNO) productie en endotheline-1 spiegels zijn gemeten in type 1 patiënten en gezonde controle personen. TFPI activiteit is verhoogd en PAI-1 activiteit is verlaagd in type 1 patiënten. De PAI-1 activiteit is echter positief gecorreleerd met de albumine excretie. De t-PA-ag concentratie is alleen verlaagd in type 1 patiënten zonder complicaties. Daarentegen zijn vWF-ag en ET-1 concentraties normaal in de verschillende patiënten subgroepen. Tenslotte zijn ook de basale en gestimuleerde EDNO productie normaal en zelfs positief gecorreleerd met de arteriële bloeddruk. Voorts is alleen de gestimuleerde EDNO productie negatief gecorreleerd met de PAI-1 activiteit. Op grond van deze data blijkt, dat veranderingen in de endotheel afhankelijke haemostase en fibrinolyse afhankelijk zijn van de aan- of afwezigheid van microvasculaire complicaties. Tenslotte lijkt een algehele endotheliale dysfunctie als basis van cardiovasculaire complicaties niet te bestaan in diabetes mellitus type 1.